

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

二次性肝内結石症における治療モダリティ別の短期・長期成績

研究協力者	鈴木 裕	杏林大学医学部消化器・一般外科 准教授
研究協力者	森 俊幸	佼成病院 外科
研究協力者	田妻 進	広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院 病院長
研究協力者	露口 利夫	千葉県立佐原病院 院長
研究協力者	島谷 昌明	関西医科大学総合医療センター消化器肝臓内科 教授
研究協力者	藤澤 聡郎	順天堂大学消化器内科 先任准教授
研究分担者	伊佐山 浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科 教授

研究要旨：二次性肝内結石症の治療に関して、その成績、とくに長期成績はいまだ不明である。本研究の目的は、二次性肝内結石の治療モダリティ別の短期・長期成績を解析し、二次性肝内結石症の適切な取扱いを検討することにある。対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例のうち、二次性肝内結石症例171例。胆道再建の原因疾患は先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常が多かった。治療法は内科的治療、とくにバルーンERCが中心であった。しかしながら、内科的治療は外科的治療に比べ結石遺残や結石再発が多い傾向であった。経過中の胆道狭窄や拡張は結石再発や胆管炎の危険因子であり、これらに対する治療が重要である。肝内結石症に対しては低侵襲な内視鏡的治療を第一選択となるが、効果不十分である場合は外科的治療との併用も検討すべきである。

共同研究者

杉山晴俊（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

肝内結石症は良性疾患でありながら完治が難しい。過去8回の全国多施設調査が行われており、胆道再建後の二次性肝内結石症の増加が著しい。また、近年は非手術的治療、とくに内視鏡的治療の増加が著名である。二次性肝内結石症の治療に関して、その成績、とくに長期成績はいまだ不明である。本研究の目的は、二次性肝内結石の治療モダリティ別の短期・長期成績を解析し、二次性肝内結石症の適切な取扱いを検討することにある。

B. 研究方法

対象は2017年に行われた全国調査の登録症例354例（2016年の1年間に肝内結石症で通院歴のある症例）のうち、二次性肝内結石症例171例。

本研究は診療録ベースの後ろ向きコホート調査である。対象症例保有施設に対して調査票を送付し、回答された調査票をもとに二次性肝内結石症におけるモダリティ別の治療成績を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究に関連するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会）および、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針臨

床研究に関する倫理指針」に従って実施する。各施設から返送された調査票はファイリングしたうえで、鍵のかかるキャビネット内で個人識別情報分担管理者が保管する。また、コンピュータに入力されたデータは個人情報情報を保護し情報漏洩を絶対的に避けなければならないという観点から、患者氏名ではなく通し番号による匿名化に加え、ファイルもパスワードによる暗号化という二重のブロックで管理する。さらに、本研究専用のコンピュータは本研究専用とし、他のデータは入力しない。また、指紋認証装置を導入し、特定された個人しか起動できないようにする。ネット環境など外部環境への接続をしない、などの厳重な配慮を行う。

C. 研究結果

対象症例 171 例のうち 128 例 (74.9%) に回答を得、解析対象とした。

胆道再建の原因となる疾患は先天性胆道拡張症が 34 例で最多であり、膵・胆管合流異常が 29 例であった (表 1)。

表 1. 胆道再建の原因疾患

原因疾患	症例数
先天性胆道拡張症	34
膵・胆管合流異常	29
膵癌	14
肝外胆管癌	14
乳頭部癌	12
IPMN	12
総胆管結石	11
胆嚢癌	4
P-NEN	4
先天性胆道閉鎖症	3
その他	18

治療に関してみると、51 例 (39.8%) に胆道ドレナージが行われていた。最多は EBD で 30 例 (23.4%)、次いで ENBD12 例 (9.4%)、PTBD9 例 (7.0%) であった。結石に対しては 110 例 (85.9%) に治療が行われており、97 例 (88.2%) に内科的治療、16 例 (14.5%) に外科的治療が行われていた (3 例に内科的治療、外科的治療の両方)。その内訳をみると内科的治療ではバルーン ERC が、外科的治療では系統的肝切除術が最多であった (表 2)。

表 2. 治療法の内訳

治療法	症例数
内科的治療 (97 例)	
バルーン ERC	77 例
ERC	12 例
PTCSL	4 例
術後胆道鏡	3 例
POCS	2 例
外科的治療 (16 例)	
系統的肝切除術	12 例
胆管空腸再吻合術	7 例

内科的治療の詳細を検討した。治療回数を見ると、1 回が 51 例 (52.6%) と最多であり続いて 2 回が 25 例 (25.8%)、3 回以上が 17 例 (17.5%) であった。碎石は 24 例 (24.7%) で行われており、最多は EML の 19 例であった。また採石はバルーン採石が 32 例 (33.0%)、バスケット採石が 13 例 (13.4%)、バルーンとバスケットの両方が 20 例 (20.6%) であった。狭窄に対する処置はバルーン拡張が 30 例 (30.9%) と最多であり、次いでバルーン拡張+3 か月以上のステント留置の 15 例 (15.5%) であった。

肝切除術、ERC、およびバルーン ERC の成績を検討してみると、結石遺残率は肝切除術よりも ERC やバルーン ERC が高く、結石再発率は肝切除術予知バルーン ERC が若干

高い傾向であった (表 3)。

表 3. 治療法別の成績

治療法	結石遺残
肝切除術	0% (0 / 7)
ERC	79% (11 / 14)
バルーン ERC	24% (18 / 75)
結石再発	
肝切除術	14% (1 / 7)
ERC	0% (0 / 3)
バルーン ERC	19% (11 / 57)

経過観察中の狭窄と拡張の有無と合併症を検討した。経過中の胆道狭窄と胆道拡張はいずれも再発や胆管炎発症の有意な危険因子であった (表 4、5)。

表 4. 胆道狭窄と合併症

	5年発症率		P 値
	狭窄なし	狭窄あり	
再発	17.8%	67.3%	<0.001
胆管炎	8.6%	55.1%	<0.001
胆道癌	0%	5%	0.273

狭窄に対する拡張法はバルーン拡張 (30例) とバルーン拡張+ステント留置3か月以上 (15例) が多く行われていた。処置法別の成績をみると、バルーン拡張による狭窄解除率は43.3% (13例/30例) であり、バルーン+ステント3か月以上留置でも53.3% (8例/15例) であった。

表 5. 胆道拡張と合併症

	5年発症率		P 値
	拡張なし	拡張あり	
再発	6.4%	55.7%	<0.001
胆管炎	0%	45.0%	<0.001
胆道癌	0%	2.1%	0.298

また、経過観察中の肝萎縮と発癌の関係を検討すると、肝萎縮例は非萎縮例よりも有意に胆管癌の発症率が高いことが分かっ

た (11.1% vs 0%, p=0.001)。

D. 考察

近年増加している二次性肝内結石のモダリティ別の治療成績について解析した。胆道再建の原因となる疾患は先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を多く認めた。先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常は二次性肝内結石症の発症リスクが高く、長期フォローアップが必要と考えられた。

治療に関しては内科的治療、とくに内視鏡的治療が中心であった。腸管再建後の発症であるため、バルーン ERC が最も多く行われていた。一方、外科的治療はその多くに対して系統的肝切除術が行われていた。内視鏡治療は外科的治療に比較して結石遺残率と再発率が多い傾向にあった。さらに、経過中の胆道狭窄と胆道拡張は胆汁うっ滞の原因となり、結石再発と胆管炎発症の有意な危険因子であった。内科的治療での狭窄処置ではバルーン拡張およびバルーン拡張+ステント留置3か月以上でも拡張解除効果はおよそ半数であり、十分な効果は得られていなかった。

E. 結論

肝内結石症に対する治療では結石除去のみでなく胆道狭窄や拡張に対する治療が重要である。低侵襲な内視鏡的治療を第一選択となるが、効果不十分である場合は外科的治療との併用も検討すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

鈴木裕, 森俊幸, 阪本良弘. 登録18年後の多施設コホート調査からみた肝内

結石症の長期予後と異時性肝内胆管癌
発生の解析，第 58 回日本胆道学会学術
集会，横浜，2022 年 10 月 13 日．

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし